

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Problem Image Mailbox.**



DE19956374

English

Dates

Claims

Pages

esp@cenet

**Enantioselective catalytic hydrogenation of unsaturated carboxylic acid derivatives, giving chiral intermediates, e.g. for biologically active compounds**

Patent Number: DE19956374

Publication date: 2000-06-21

Inventor(s): DRAUZ KARLHEINZ (DE); KLEMENT INGO (DE); KNOCHER PAUL (DE); PEREA JUAN JOSE ALMENA (DE)

Applicant(s): DEGUSSA (DE)

Requested Patent: ☐ DE19956374

Application Number: DE19991056374 19991124

Priority Number(s): DE19991056374 19991124; DE19981058866 19981219

IPC Classification: C07C67/30; C07B53/00; C07F17/00

EC Classification: C07B53/00, C07C51/36, C07C67/303, C07C67/31

Equivalents:

Abstract

Enantioselective homogeneous catalytic hydrogenation of carboxylic acid derivatives (I) containing C=O, C=N or C=C bonds is effected using a C2-symmetrical ferrocenyl diphosphine transition metal complex catalyst (II). Homogeneous catalytic hydrogenation of unsaturated compounds of formula (I) is effected using a ferrocene derivative catalyst of formula (II). R = H, 1-18C alkyl, aryl, 7-19C aralkyl, heteroaryl, 4-19C heteroaralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, cycloalkylalkyl or protecting group; R' = H, 1-18C alkyl, aryl, 7-19C aralkyl, heteroaryl, 4-19C heteroaralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl or cycloalkylalkyl (all optionally substituted by 1-8C acyl or alkoxy carbonyl); X = O, CHR", NR" or NNHR"; R" = H, OH, R', 1-18C alkoxy, 2-18C alkoxyalkyl, 1-18C acyl or 1-18C acyloxy; or R+R', R'+R" or R"+R = groups linked by a 1-4C bridge, optionally substituted by one or more of alkyl, 1-8C acyl, alkoxy and 2-8C alkoxyalkyl and/or containing heteroatoms such as N, O, P or S; R1, R2 = H, NR6R7, SR6, 1-18C alkyl, 1-18C alkoxy, 2-18C alkoxyalkyl, 1-18C acyloxy, aryl, 7-19C aralkyl, heteroaryl, 4-19C heteroaralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl (optionally bonded via a 3-7C carbocycle, optionally substituted by one or more of alkyl, 1-8C acyl, alkoxy and 2-8C alkoxyalkyl and/or containing heteroatoms such as N, O, P or S); R3 = 2-18C alkyl, 1-18C alkoxy, 2-18C alkoxyalkyl, 1-18C acyloxy, aryl, 7-19C aralkyl, heteroaryl, 4-19C heteroaralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl or cycloalkylalkyl; R4 = 1-18C alkyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkylheteroaryl, cycloalkyl or alkylcycloalkyl; R5 = H or -B-X-Z; B = C(R8)2, NR8, O, S or Si(R8)2; X = spacer such as 1,4'-biphenyl (sic), 1,2-ethylene, 1,3-propylene or polyethylene glycol-(2-10); Z = residue bonded to a polymer via a functional group such as O, NH, COO, CONH, ethenyl, NHCONH, OCONH or NHCOO; or R5 + R5 = 2-4C alpha,omega-alkylene; R6, R7 = as R1, R2 but excluding NR6R7 and SR6 and having acyloxy replaced by acyl; R8 = H or 1-18C alkyl; M = atom or ion of a Group VII or VIII transition metal, e.g. cobalt, nickel, rhodium, ruthenium, iridium, palladium, rhenium or platinum; unless specified otherwise alkyl moieties have 1-8C, cycloalkyl moieties 3-8C, aryl moieties 6-18C and heteroaryl moieties 3-18C.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 199 56 374 A 1

⑤ Int. Cl.⁷:
C 07 C 67/30
C 07 B 53/00
C 07 F 17/00

⑳ Aktenzeichen: 199 56 374.8
㉔ Anmeldetag: 24. 11. 1999
㉕ Offenlegungstag: 21. 6. 2000

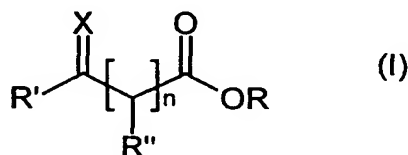
DE 199 56 374 A 1

⑥ Innere Priorität:
198 58 866. 6 19. 12. 1998
⑦ Anmelder:
Degussa-Hüls AG, 60311 Frankfurt, DE

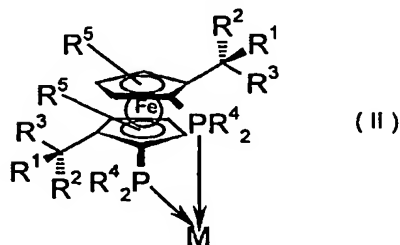
⑦ Erfinder:
Knochel, Paul, Prof., 81475 München, DE; Perea,
Juan José Almena, Dr., 63450 Hanau, DE; Drauz,
Karlheinz, Prof., 63579 Freigericht, DE; Klement,
Ingo, Dr., 35415 Pohlheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤ Verfahren zur enantioselektiven Hydrierung
⑤ Die vorliegende Erfindung richtet sich auf ein Verfahren zur homogenen katalytischen enantioselektiven Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



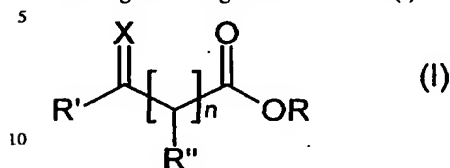
mit Hilfe von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



Verwendung der hydrierten Derivate in der organischen Synthese.

DE 199 56 374 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur homogenen katalytischen enantioselektiven Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist,

15 R = H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-
(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cy-
cloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, oder eine Carboxyschutzgruppe bedeutet,

20 R' = H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-
(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cy-
cloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die eben genannten Reste mit (C₁-C₈)-Acyl oder (C₁-C₈)-Alkyloxycarbonyl substituiert
sein können, bedeutet,

X = O, CHR", NR", NNHR" ist,

R" = H, OH, R', (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₂-C₁₈)-Alkoxyalkyl, (C₁-C₁₈)-Acyl, (C₁-C₁₈)-Acyloxy sein kann, wobei für ver-
schiedene Positionen im Molekül R" verschiedene Gestalt annehmen kann,

25 oder R und R' oder R' und R" oder R" und R sind über eine (C₁-C₄)-Brücke miteinander verbunden, welche einfach oder
mehrfach mit linear oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxyalkylresten substi-
tuiert sein und/oder im Ring Heteroatome wie N, O, P, S enthalten kann,
mit Hilfe von C₂-symmetrischen Ferrocenylkatalysatoren.

30 Des weiteren richtet sich die Erfindung auf die Verwendung der durch die erfindungsgemäße enantioselektive Hydrie-
rung hergestellten Derivate als chirale Intermediate in der organischen Synthese.

Die enantioselektive Einführung von stereogenen Zentren in organische Moleküle durch homogen katalysierte Hy-
drierung ist für spezielle Anwendungen im industriellen Maßstab etabliert. Die enantioselektiven Produkte sind wert-
volle Ausgangssubstanzen zur Herstellung bioaktiver Wirkstoffe.

Der Einsatz von Bisphosphinkatalysatoren für die enantioselektive homogene katalytische Hydrierung für den eben
35 genannten Zweck ist wohl bekannt (Burk et al., Tetrahedron 1994, 4399).

Knochel et al. (Chem. Eur. J. 1998, 4, 950-968), Hayashi et al. (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1989, 495-496) und
Ikeda et al. (Tetrahedron Lett. 1996, 4545-4448) beschreiben Pd-Komplexe mit C₂-symmetrische Ferrocenyl-(bis-terti-
ärphosphin)-Liganden. Allerdings wurden diese Komplexe lediglich bei asymmetrischen Allylierungen eingesetzt. De-
ren Verwendung als Katalysatoren bei der enantioselektiven Hydrierung ist bislang nicht bekannt.

40 Yamamoto et al. (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 1132-1137) berichteten über den Einsatz von nicht C₂-symmetri-
schen Ferrocenyl-(bis-tertiärphosphin)-Liganden in der enantioselektiven homogenen katalytischen Hydrierung. Mit
diesen Liganden erhält man jedoch nur sehr vereinzelt gute Enantiomerenüberschüsse.

Die DE 198 27 311.8 und Kang et al. (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5523-5526) offenbaren C₂-symmetrische Ferrocen-
ylkomplexe als geeignete Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung von Acetamidozimtsäurederivate.

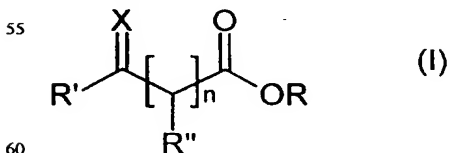
45 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Angabe eines Verfahrens zur homogenen katalytischen enantioselektiven
Hydrierung weiterer ungesättigter Systeme mit Hilfe C₂-symmetrischer Ferrocenylkatalysatoren.

Unter Mehrfachbindungen werden im Rahmen der Erfindung Doppel-Bindungen zwischen einem Kohlenstoffatom
und einem weiteren Kohlenstoffatom oder Sauerstoffatom oder Stickstoffatom verstanden.

50 Gelöst wird diese Aufgabe durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1. Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand
der von Anspruch 1 abhängigen Unteransprüche.

Anspruch 7 schützt eine erfindungsgemäße Verwendung.

Dadurch, daß man zur homogenen katalytischen enantioselektiven Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen
Formel (I)



worin

n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist,

65 R = H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₁-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-
(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cy-
cloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, oder eine Carboxyschutzgruppe bedeutet,

R' = H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-
(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cy-

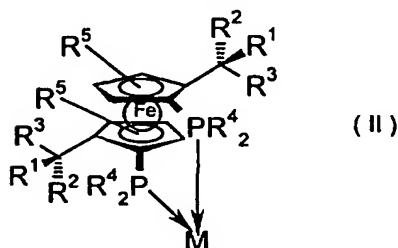
cloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die eben genannten Reste mit (C₁-C₈)-Acyl oder (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können, bedeutet,

X = O, CHRⁿ, NRⁿ, NNHRⁿ ist,

Rⁿ = H, OH, R', (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₂-C₁₈)-Alkoxyalkyl, (C₁-C₁₈)-Acyl, (C₁-C₁₈)-Acyloxy sein kann, wobei für verschiedene Positionen Rⁿ verschiedene Gestalt annehmen kann,

oder R und R' oder R' und R'' oder R'' und R sind über eine (C₁-C₄)-Brücke miteinander verbunden, welche einfach oder mehrfach mit linear oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxyalkylresten substituiert sein und/oder im Ring Heteroatome wie N, O, P, S enthalten kann,

Katalysatoren der allgemeinen Formel (II)



worin

R¹, R² unabhängig voneinander bedeuten H, NR⁶R⁷, SR⁶, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₂-C₁₈)-Alkoxyalkyl, (C₁-C₁₈)-Acyloxy, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl,

oder R¹ und R² sind über einen (C₃-C₇)-Carbocyclus, welcher einfach oder mehrfach mit linear oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxyalkyl substituiert und/oder im Ring Heteroatome wie N, O, P, S enthalten kann, verbunden,

R³ bedeutet (C₂-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₂-C₁₈)-Alkoxyalkyl, (C₁-C₁₈)-Acyloxy, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

R⁴ bedeutet (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,

R⁵ H oder einen Rest B-X-Z bedeutet, wobei B ein Rest der Gruppe CR⁸₂, NR⁸, O, S, SiR⁸₂ ist, X ein Spacer wie z. B. 1,4'-Biphenyl, 1-, 2-Ethyl-, 1-, 3-Propyl-, PEG-(2-10) ist und Z einen über eine funktionelle Gruppe, wie z. B. die O-, NH-, COO-, CONH-, Ethenyl-, NHCONH-, OCONH- oder NHCOO-, an ein Polymer gebundenen Rest bedeutet,

oder die Reste R⁵ der beiden Cyclopentadienylringe sind über eine α,ω-(C₂-C₄)-Alkylenbrücke miteinander verbunden,

R⁶, R⁷ unabhängig voneinander bedeuten H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₂-C₁₈)-Alkoxyalkyl, (C₁-C₁₈)-Acyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

oder R⁶ und R⁷ sind über einen (C₃-C₇)-Carbocyclus, welcher einfach oder mehrfach mit linear oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxyalkyl substituiert und/oder im Ring Heteroatome wie N, O, P, S enthalten kann, verbunden,

R⁸ bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl

und M ein Metallatom oder-ion der Nebengruppe 7 oder 8, wie z. B. Co, Ni, Rh, Ru, Ir, Pd, Re oder Pt ist,

einsetzt, gelangt man in nicht vorhersehbarer Weise in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit guten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen zu den gewünschten hydrierten Derivaten.

Bevorzugt setzt man als Katalysatoren Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ein, in denen

R¹, R² unabhängig voneinander bedeuten H, N (C₁-C₈)-Alkyl₂, NH(C₁-C₈)-Acyl, N(C₁-C₈)-Acyl₂, O(C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxyalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl (C₆-C₁₈)-Aryl,

R³ bedeutet (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl,

R⁴ bedeutet (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl,

R⁵ bedeutet H.

Ganz besonders bevorzugt ist der Einsatz von Verbindungen der allgemeinen Formel (II) als Katalysatoren, bei denen

R¹, R² unabhängig voneinander bedeuten H, O(C₁-C₈)-Acyl,

N(C₁-C₈)-Alkyl₂, (C₁-C₈)-Alkyl

R³ bedeutet (C₆-C₁₈)-Aryl,

R⁴ bedeutet Phenyl,

R⁵ bedeutet H.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann vorteilhafter Weise bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C, durchgeführt werden.

Der Wasserstoffdruck sollte während der Reaktion zwischen 10 kPa und 10000 kPa, vorzugsweise zwischen 50 kPa und 8000 kPa, liegen.

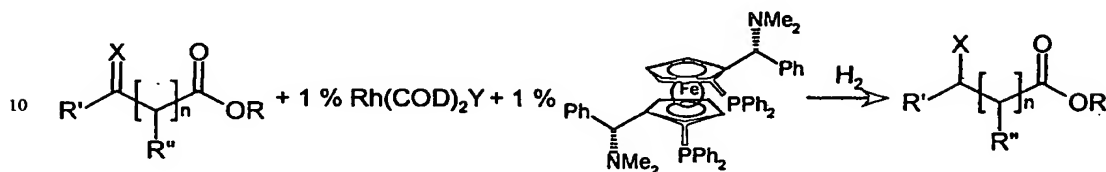
Als Lösungsmittel können alle dem Fachmann geläufigen Lösungsmittel eingesetzt werden, vorausgesetzt sie stören diese nicht im Hinblick auf Ausbeute und chirale Induktion. Bevorzugt sind Ether, wie THF, DME, MTBE, Alkohole, wie MeOH, EtOH, Propanol, Butanol, zu verwenden.

Die Bereitstellung der C₂-symmetrischen Katalysatoren kann entsprechend der DE 198 27 311.8 erfolgen.

DE 199 56 374 A 1

Die Ferrocenylkatalysatoren zeigen bei der homogenen enantioselektiven katalytischen Hydrierung ausgezeichnete Werte, wie folgende Tabelle 1 belegt.

Tabelle 1



15

20

R	R'	R''	n	Y	ee-Wert
Et	tBu	-	0	Br ₂	95,1%
Et	Ph (CH ₂) ₂	-	0	Br ₂	71,7%
Me	Ph	-	0	methylallyl ₂	41,6%
H	Ph	-	0	methylallyl ₂	31%

30

COD steht für 1,5-Cyclooctadien.

35 Die Katalysatorkonzentration ist mit 1% in den genannten Beispielen bereits sehr niedrig. Sie kann jedoch für technische Anwendung weiter erniedrigt werden. Dies beides ist für die Anwendung der erfindungsgemäßen Liganden im technischen Maßstab sehr von Vorteil, da die Kosten für die nach diesem Verfahren gewonnenen Produkte entsprechend niedriger ausfallen und damit ein höherer ökonomischer Nutzen als bei Verwendung von Ligandensystemen des Standes der Technik garantiert wird.

40 Der Rest R⁵ in den Komplexen kann u. a. zur Anbindung der erfindungsgemäßen Komplexe an eine polymere Matrix wie z. B. ein lineares PMMA, Polystyrol oder PEG sowie ein nichtlineares Dendrimer benutzt werden. Die Anbindung des Restes R⁵ an den Cyclopentadienylring des erfindungsgemäßen Komplexes ist bzgl. der freien Positionen und bzgl. des Ringes variabel. Mithin genügt die Anbindung des Polymers an einen Ring. Als Reste können alle dem Fachmann für diesen Zweck in Frage kommenden Reste verwandt werden. Eine geeignete Übersicht zur molekularen Vergrößerung von Komplexkatalysatoren bietet (Tetrahedron Asymmetry 1998, 9, 691-696). Bevorzugt besteht der Rest R⁵ aus der Anordnung B-X-Z, wobei B ein Rest der Gruppe CR₂⁸, NR₂⁸, O, S, SiR₂⁸, X ein Spacer, wie z. B. 1,4'-Biphenyl, 1-, 2-Ethylen, 1-, 3-Propylen, PEG-(2-10) und Z eine funktionelle Gruppe, wie z. B. die O-, NH-, COO-, CONH, Ethenyl-, NHCONH-, OCONH- oder NHCOO-Funktion, welche an ein wie oben geschildertes Polymer gebunden ist. Alternativ können die Reste R⁵ der beiden Cyclopentadienylringe über eine α,ω-(C₂-C₄)-Alkylenbrücke miteinander verbunden sein.

50 Das sich mit den C₂-symmetrischen Ferrocenylkomplexe neben den Acetamidozimsäurederivaten auch andere ungesättigte Verbindungen in zum Teil recht hohen ee-Werten hydrieren lassen, war im Stand der Technik bisher nicht bekannt. Um so überraschender aber nicht minder vorteilhaft ist es, daß auch Verbindungen des Typs (I) enantioselektiv umgesetzt werden können.

55 Als linear oder verzweigte (C₁-C₁₈)-Alkyl sind anzusehen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl bis zu einem 18 C-Atome aufweisenden Rest samt aller seiner Bindungsisomeren. Der Rest (C₁-C₁₈)-Alkoxy entspricht dem Rest (C₁-C₁₈)-Alkyl mit der Maßgabe, daß dieser über ein Sauerstoffatom an das Molekül gebunden ist. Als (C₂-C₁₈)-Alkoxyalkyl sind Reste gemeint, bei denen die Alkylkette durch mindestens eine Sauerstofffunktion unterbrochen ist, wobei nicht zwei Sauerstoffatome miteinander verbunden sein können. Die Anzahl der Kohlenstoffatome gibt die Gesamtzahl der im Rest enthaltenen Kohlenstoffatome an.

60 Die eben beschriebenen Reste können einfach oder mehrfach mit Halogenen und/oder N-, O-, P-, S-atomhaltige Reste substituiert sein. Dies sind insbesondere Alkylreste der oben genannten Art, welche eines oder mehrere dieser Heteroatome in ihrer Kette aufweisen bzw. welche über eines dieser Heteroatome an das Molekül gebunden sind. Für die (C₁-C₈)-Alkylreste gilt das oben gesagte entsprechend für einen max. 8 C-Atome enthaltenden Alkylrest.

65 Unter (C₃-C₈)-Cycloalkyl versteht man Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bzw. Cycloheptylreste etc. Diese können mit einem oder mehreren Halogenen und/oder N-, O-, P-, S-atomhaltige Reste substituiert sein und/oder N-, O-, P-, S-atomhaltige Reste im Ring aufweisen, wie z. B. 1-, 2-, 3-, 4-Piperidyl, 1-, 2-, 3-Pyrrolidinyl, 2-, 3-Tetrahydrofuryl, 2-, 3-, 4-Morpholinyl.

Ein (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkylrest bezeichnet einen wie oben dargestellten Cycloalkylrest, welcher über einen wie oben angegebenen Alkylrest an das Molekül gebunden ist.

(C₁-C₁₈)-Acyloxy bedeutet im Rahmen der Erfindung einen wie oben definierten Alkylrest mit max. 18 C-Atomen, welcher über eine C₀₀-Funktion an das Molekül gebunden ist. Für (C₁-C₈)-Acyloxy gilt entsprechendes.

(C₁-C₁₈)-Acyl bedeutet im Rahmen der Erfindung einen wie oben definierten Alkylrest mit max. 18 C-Atomen, welcher über eine CO-Funktion an das Molekül gebunden ist. Für (C₁-C₈)-Acyl gilt entsprechendes.

(C₁-C₈)-Alkyloxycarbonylrest bedeutet im Rahmen der Erfindung einen wie oben definierten Alkylrest mit max. 8 C-Atomen, welcher über eine OCO-Funktion an das Molekül gebunden ist.

Unter einem (C₆-C₁₈)-Arylrest wird ein aromatischer Rest mit 6 bis 18 C-Atomen verstanden. Insbesondere zählen hierzu Verbindungen wie Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl-, Biphenylreste, welche ggf. mit (C₁-C₈)-Alkoxy, NR⁶R⁷, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Acyloxy substituiert sein können.

Ein (C₇-C₁₉)-Aralkylrest ist ein über einen (C₁-C₈)-Alkylrest an das Molekül gebundener (C₆-C₁₈)-Arylrest.

Ein (C₃-C₁₈)-Heteroarylrest bezeichnet im Rahmen der Erfindung ein fünf-, sechs- oder siebengliedriges aromatisches Ringsystem aus 3 bis 18 C-Atomen, welches Heteroatome wie z. B. Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel im Ring aufweist. Als solche Heteroaromaten werden insbesondere Rest angesehen, wie 1-, 2-, 3-Furyl, wie 1-, 2-, 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 3-Thienyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-Indolyl, 3-, 4-, 5-Pyrazolyl, 2-, 4-, 5-Imidazolyl, Acridinyl, Chinolinyl, Phenanthridinyl, 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinyl.

Unter einem (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl wird ein dem (C₇-C₁₉)-Aralkylrest entsprechendes heteroaromatisches System verstanden.

Unter Carboxyschutzgruppe wird eine wie in J. Jones, The Chemical Synthesis of Peptides, Oxford Science Pub. 1991, S. 33ff dargestellte Gruppe verstanden.

Als Halogene kommen Fluor, Chlor, Brom und Iod in Frage.

Unter Salzen versteht man ionische Additionsverbindungen aus starken Säuren wie HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, CF₃COOH, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure und dem betrachteten Molekül.

PEG bedeutet Polyethylenglykol.

Unter dem Begriff enantiomerenangereichert wird im Rahmen der Erfindung der Anteil eines Enantiomers im Gemisch mit seiner optischen Antipode in einem Bereich von > 50% und < 100% verstanden.

Unter dem Begriff diastereomerenangereichert versteht man den Überschuss eines Diastereomers gegenüber einem oder mehreren anderen.

Die Nennung der erfindungsgemäßen Komplexe und Liganden beinhaltet im Rahmen der Erfindung alle möglichen Diastereomere, wobei auch die beiden optischen Antipoden eines jeweiligen Diastereomeren benannt sein sollen.

Unter Polymere werden im Rahmen der Erfindung eine polymere Matrix, wie z. B. lineares PMMA, Polystyrol oder PEG sowie nichtlineare Dendrimere, verstanden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

Beispiele

Hydrierung von Ketoestern

In einem 25 ml Schlenkgefäß werden 0,01 mmol Ru(COD)₂X und 0,01 mmol des Ferrocenylliganden in 1 ml Aceton unter Argon gelöst. Dann werden 0,022 mmol HBr (c = 0,3 M; hergestellt aus 48%iger HBr in einer geeigneten Menge MeOH) zur Lösung hinzugegeben und 30 min bei RT gerührt. Anschließend destilliert man das Aceton ab und löst den Rückstand in 12 ml des entsprechenden Lösungsmittels. Nach Zugabe von 1 mmol des Ketoesters wird die Lösung unter Argon in einen 100 ml Stahlautoklaven überführt und nach mehrmaligem Spülen mit H₂ für 10 min bei dem entsprechenden Wasserstoffdruck auf Reaktionstemperatur erwärmt. Anschließend läßt man die Mischung 24 h rühren, filtriert und ermittelte den Enantiomerenüberschuß per HPLC.

Trimethylbrenztraubensäureethylester

Lösungsmittel: EtOH
Reaktionstemp.: 50°C
Druck: 3000 kPa.

Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR bestimmt. Der Enantiomerüberschuss wurde mittels HPLC bestimmt (Chiralcel OD, n-Heptan/Isopropanol 99 : 1; flow 0.6 mL/min, T = 20°C: t_R = 10.55 (S), 12.25 (R).

Benzylbrenztraubensäureethylester

Lösungsmittel: EtOH
Reaktionstemp.: 50°C
Druck: 3000 kPa.

Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR bestimmt. Der Enantiomerüberschuss wurde mittels HPLC bestimmt (Chiralcel OD, n-Heptan/Isopropanol 95 : 5; flow 0.6 mL/min, T = 20°C: t_R = 14.73 (S), 23.44 (R).

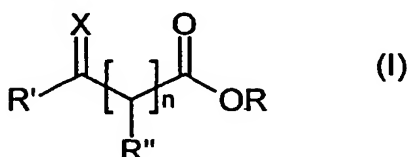
Hydrierung von ungesättigten Estern/Säuren

In einem 25 ml Schlenkgefäß werden 0,01 mmol Ru(COD)₂X und 0,01 mmol des Ferrocenylliganden in 12 ml des

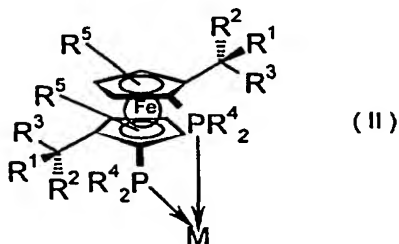
Lösungsmittel: THF
Reaktionstemp.: 60°C
Druck: 5000 kPa.

Lösungsmittel: MeOH
Reaktionstemp.: 60°C
Druck 5000 kPa.

1. Verfahren zur homogenen katalytischen enantioselektiven Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



oder R und R' oder R' und R'' oder R'' und R sind über eine (C₁-C₄)-Brücke miteinander verbunden, welche einfach oder mehrfach mit linear oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxyalkylresten substituiert sein und/oder im Ring Heteroatome wie N, O, P, S enthalten kann, mit Hilfe von Katalysatoren der allgemeinen Formel (II)



R³ bedeutet (C₂-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₂-C₁₈)-Alkoxyalkyl, (C₁-C₁₈)-Acyloxy, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Hete-

DE 199 56 374 A 1

roaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,
R⁴ bedeutet (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-
C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,
R⁵ H oder einen Rest B-X-Z bedeutet, wobei B ein Rest der Gruppe CR⁸₂, NR⁸, O, S, SiR⁸₂ ist, X ein Spacer wie
z. B. 1,4'-Biphenyl, 1-, 2-Ethylen, 1-, 3-Propylen, PEG-(2-10) ist und Z einen über eine funktionelle Gruppe, wie
z. B. die O-, NH-, COO-, CONH, Ethenyl-, NHCONH-, OCONH- oder NHCOO-, an ein Polymer gebundenen Rest
bedeutet,
oder die Reste R⁵ der beiden Cyclopentadienylringe sind über eine α,ω-(C₂-C₄)-Alkylenbrücke miteinander ver-
bunden,
R⁶, R⁷ unabhängig voneinander bedeuten H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₂-C₁₈)-Alkoxyalkyl, (C₁-C₁₈)-
Acyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₉-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl,
(C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-
(C₁-C₈)-Alkyl,
oder R⁶ und R⁷ sind über einen (C₃-C₇)-Carbocyclus, welcher einfach oder mehrfach mit linear oder verzweigten
(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxyalkyl substituiert und/oder im Ring Heteroatome
wie N, O, P, S enthalten kann, verbunden,
R⁸ bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl
und M ein Metallatom oder -ion der Nebengruppe 7 oder 8, wie z. B. Co, Ni, Rh, Ru, Ir, Pd, Re oder Pt ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Katalysatoren der allgemeinen Formel (II) ein-
setzt, in denen
R¹, R² unabhängig voneinander bedeuten H, N(C₁-C₈)-Alkyl₂, NH(C₁-C₈)-Acyl, N(C₁-C₈)-Acyl₂, O(C₁-C₈)-Acyl,
(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxyalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl (C₆-C₁₈)-Aryl,
R³ bedeutet (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl,
R⁴ bedeutet (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl,
R⁵ bedeutet H.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß
R¹, R² unabhängig voneinander bedeuten H, O (C₁-C₈)-Acyl, N(C₁-C₈)-Alkyl₂, (C₁-C₈)-Alkyl,
R³ bedeutet (C₆-C₁₈)-Aryl,
R⁴ bedeutet Phenyl,
R⁵ bedeutet H.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Tempe-
ratur bei der Umsetzung zwischen 0°C und 150°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C, liegt.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wasser-
stoffdruck während der Reaktion zwischen 10 kPa und 10000 kPa, vorzugsweise zwischen 50 kPa und 8000 kPa,
liegt.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lö-
sungsmittel bei der Reaktion Ether, wie THF, DME, MTBE, Alkohole, wie MeOH, EtOH, Propanol, Butanol, ver-
wendet.
7. Verwendung der nach Anspruch 1 hergestellten Produkte als chirale Intermediate in der organischen Synthese.